HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 17 décembre 2014 a fait l'objet d'une audition le 4 février 2015

BRINTELLIX 5 mg comprimé pelliculé
B/28 (CIP : 34009 277 080 2 2)
B/98x1 (unidoses) (CIP : 34009 586 174 1 6)

BRINTELLIX 10 mg, comprimé pelliculé
B/28 (CIP : 34009 277 081 9 0)
B/98x1 (unidoses) (CIP : 34009 586 175 8 4)

BRINTELLIX 15 mg, comprimé pelliculé
B/28 (CIP : 34009 277 082 5 1)
B/98x1 (unidoses) (CIP : 34009 586 176 4 5)

BRINTELLIX 20 mg, comprimé pelliculé
B/28 (CIP : 34009 277 083 1 2)

Laboratoire LUNDBECK

DCI	vortioxétine
Code ATC	N06AX26 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste(s) concernée(s)	**Sécurité Sociale (CSS L.162-17)** **Collectivités (CSP L.5123-2)**
Indication(s) concernée(s)	**« BRINTELLIX est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. »**

SMR	**Modéré.**
ASMR	**BRINTELLIX n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c’est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	18/12/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	N N06 N06A N06AX N06AX26	Système nerveux Psychoanaleptiques Antidépresseurs Autres antidépresseurs Vortioxétine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de BRINTELLIX, un nouvel antidépresseur administré par voie orale dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte. BRINTELLIX appartient à la classe « autres antidépresseurs ».

Son mécanisme d'action repose sur la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et sur l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT) (cf. RCP).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« BRINTELLIX est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. »

04 POSOLOGIE

« La posologie initiale et recommandée de BRINTELLIX est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Les patients traités par BRINTELLIX peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associé à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.
Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.
Vingt-trois antidépresseurs sont actuellement commercialisés en France.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de BRINTELLIX sont les autres antidépresseurs (cf. tableau ci-dessous).

DCI	Spécialité	Exploitant	Générique	SMR
Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS)				
escitalopram	SEROPLEX	LUNDBECK	x	
citalopram	SEROPRAM	LUNDBECK	x	
fluoxétine	PROZAC	LILLY	x	
fluvoxamine	FLOXIFRAL	ABBOTT	x	important
paroxétine	DEROXAT, DIVARIUS	GLAXOSMITHKLINE	x	
sertraline	ZOLOFT	PFIZER	x	
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)				
duloxétine	CYMBALTA	LILLY		
milnacipran	IXEL	Pierre FABRE	x	important
venlafaxine	EFFEXOR LP	PFIZER	x	
Autres antidépresseurs				
agomélatine	VALDOXAN	SERVIER		
miansérine	Génériques d'ATHYMIL[†]	--	x	
mirtazapine	NORSET	MSD	x	important
tianeptine	STABLON	SERVIER	x	
Imipraminiques				
clomipramine	ANAFRANIL	SIGMA TAU	x	
amoxapine	DEFANYL	EISAI		
amitriptyline	ELAVIL, LAROXYL	GERDA/TEOFARMA		
maprotiline	LUDIOMIL	AMDIPHARM		important
dosulépine	PROTHIADEM	TEOFARMA		
doxépine	QUITAXON	NEPALM		
trimipramine	SURMONTIL	SANOFI AVENTIS		
imipramine	TOFRANIL	AMDIPHARM		
IMAO sélectif A				
moclobémide	MOCLAMINE	BIOCODEX		important
IMAO non sélectif				
iproniazide	MARSILID	PRIMIUS LAB		important

◗ **Conclusion**
Les comparateurs de BRINTELLIX sont les antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

L'efficacité de BRINTELLIX dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été évaluée au cours de 14 études contrôlées :
- 12 études à court terme (6 à 8 semaines) versus placebo ;
- 1 étude à 12 semaines versus agomélatine ;
- 1 étude à 24 semaines versus placebo sur la prévention des rechutes.

Les phases d'extension non contrôlées des études à court terme sont prises en compte dans la partie tolérance.

7.1.1 Etudes versus placebo à court terme

7.1.1.1 Méthodologie

La méthodologie des 12 études à court terme est globalement similaire, les quelques différences étant détaillées ci-après.

Il s'agit d'études multicentriques, randomisées, en double aveugle de supériorité versus placebo.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la vortioxétine comparativement au placebo dans le traitement des troubles dépressifs majeurs.

Les sujets inclus étaient :
- des adultes (11 études) ou des sujets âgés de plus de 65 ans (étude 12451A) ;
- atteints d'un trouble dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) selon le DSM IV ;
- ayant un épisode dépressif majeur (EDM) de sévérité modérée à sévère :
    - o score MADRS[1] ≥ 22 (étude 304) ;
    - o score MADRS ≥ 26 (étude 14122A, 11984A et 305)
    - o score MADRS ≥ 30 (étude 11492A et 303) ;
    - o score MADRS ≥ 26 et score CGI-S[2] ≥ 4 (CCT-002, 13267A, 315, 316 et 317).
- d'une durée ≥ 3 mois (> 3 mois pour les études 13267A et 14122A, ≥ 4 semaines pour l'étude 12541A) ;
- précédé par au moins un autre EDM (études 13267A, 14122A, 315, 316, 317 et 12541A).

Les patients avec un risque suicidaire ou une dépression résistante (au moins deux traitements antidépresseurs d'une durée ≥ 6 semaines) étaient exclus.

Les sujets recevaient :
- de la vortioxétine à dose fixe entre 1 mg et 20 mg/jour en fonction des études (cf. tableau 1) ;
- un placebo ;
- et dans 5 études, un contrôle actif, venlafaxine 225 mg/jour (étude 11492A) ou duloxétine 60 mg/jour (étude 11984A, 13267A, 315, 304).

Le critère de jugement principal était dans 11 études, la variation de la sévérité de l'EDM évaluée par l'échelle MADRS ou l'échelle HAM-D24[3] entre l'inclusion et après 6 à 8 semaines de

---

[1] L'échelle de dépression MADRS (Montgomery and Asberg depression rating scale) est une échelle d'hétéro-évaluation complétée par l'investigateur, composée de 10 items. Le score minimal est de 0 (absence de dépression) et le score maximal de 60 (dépression sévère). Les scores ≥ 30 sont considérés comme associés à une dépression sévère.

[2] L'échelle CGI-S (Clinical Global Impression–Severity) est cotée de 1 (pas malade) à 7 (extrêmement sévère). Cette échelle permet une évaluation globale du patient à un moment donné.

[3] L'échelle HAM-D24 est une échelle d'hétéro-évaluation complétée par l'investigateur, composée de 24 items, dont le score total peut varier de 0 (absence de dépression) à 75 (dépression sévère).

traitement. Dans une étude (14122A), le critère principal était l'évolution du dysfonctionnement cognitif associé à la dépression basé sur les tests neuropsychologiques DSST[4] et RAVLT[5].
Selon les études, l'analyse principale était réalisée :
- soit par une analyse de covariance (ANCOVA) sur la population FAS (full analysis set) définie comme la population ayant reçu au moins une dose de produit et pour lesquels au moins une évaluation du critère principal était disponible avec la méthode LOCF pour les données manquantes ;
- soit par une analyse de modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) réalisée sur les seules données observées (OC) de la population FAS.

Tableau 1. Etudes cliniques versus placebo à court terme

Référence de l'étude	VOR (mg/jour)	Groupe contrôle actif	Patients Critères d'inclusion	N[#]	Critère principal	Analyse principale
11492A	5 - 10	Venlafaxine 225mg/j	18 – 65 ans EDM 3-12 mois MADRS ≥ 30	425	MADRS 6 semaines	ANCOVA LOCF
11984A	2,5 - 5 - 10	Duloxétine 60mg/j	18 – 75 ans EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 26	755	MADRS 8 semaines	ANCOVA LOCF
305	1 - 5 - 10	-	18 – 75 ans EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 26	556	HAM – D_{24} 8 semaines	MMRM OC
13267A	15 - 20	Duloxétine 60mg/j	18 – 75 ans TDM récurrent EDM > 3 mois MADRS ≥ 26 CGI-S ≥ 4	604	MADRS 8 semaines	MMRM OC
CCT 002	5 -10 - 20	-	20 – 64 ans EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 26 CGI-S ≥ 4	593	MADRS 8 semaines	ANCOVA LOCF
12541A	5	Duloxétine 60mg/j	≥ 65 ans TDM récurrent EDM ≥ 4 semaines MADRS ≥ 26	448	MADRS 8 semaines	ANCOVA LOCF
14122A	10 - 20	-	18 – 65 ans TDM récurrent EDM > 3mois MADRS ≥ 26	591	Dysfonctionnement cognitif 8 semaines	MMRM OC
315 (USA)	15 - 20	Duloxétine 60mg/j	18 – 75 ans TDM récurrent EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 26 CGI ≥ 4	591	MADRS 8 semaines	MMRM OC
316 (USA)	10 - 20	-	18 – 75 ans TDM récurrent EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 26 CGI ≥ 4	457	MADRS 8 semaines	MMRM LOCF
303 (USA)	5	-	18 – 75 ans EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 30	578	HAM – D_{24} 6 semaines	ANCOVA LOCF
304 (USA)	2,5 - 5	Duloxétine 60mg/j	18 – 75 ans EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 22	597	HAM – D_{24} 8 semaines	ANCOVA LOCF
317 (USA)	10 - 15		18 – 75 ans TDM récurrent EDM ≥ 3 mois MADRS ≥ 26 CGI ≥ 4	434	MADRS 8 semaines	MMRM OC

[#] FAS ; VOR : vortioxétine ; TDM : trouble dépressif majeur

4 Le test DSST (Digit Symbol Substitution Task) est un test évaluant la vitesse de traitement de l'information.
5 Le test RAVLT est un test de mémoire et d'apprentissage.

7.1.1.2 Résultats

L'efficacité à court terme de la vortioxétine sur la diminution des symptômes dépressifs à des doses comprises entre 1 et 20 mg/jour a été démontrée pour au moins un dosage dans cinq études chez l'adulte (étude 11492A, 305 et 13267A, 315 et 316) et une étude chez des sujets de plus de 65 ans (étude 12541A ; cf. tableau 2) :

- Dans l'étude 11492A, la diminution des symptômes sur l'échelle MADRS à 6 semaines a été de - 5,9±1,4 et de - 5,7±1,4 points dans les groupes vortioxétine 5 et 10 mg/jour comparativement au placebo. Le groupe contrôle venlafaxine a également été supérieur au placebo sur la diminution du score MADRS (- 6,4±1,4 comparativement au placebo) ;
- Dans l'étude 305, la diminution des symptômes sur l'échelle HAM-D24 à 8 semaines a été de -3,5±1,0, - 4,1±1,0 et de - 4,9±1,0 points dans les groupes vortioxétine 1, 5 et 10 mg/jour comparativement au placebo ;
- Dans l'étude 13267A, la diminution des symptômes sur l'échelle MADRS à 8 semaines a été de - 5,5±1,1 et de - 7,1±1,1 points dans les groupes vortioxétine 15 et 10 mg/jour comparativement au placebo. Le groupe contrôle duloxétine a également été supérieur au placebo sur la diminution du score MADRS (- 9,5±1,1 comparativement au placebo) ;
- Dans l'étude 12541A chez le sujet de plus de 65 ans, la diminution des symptômes sur l'échelle HAM-D24 à 8 semaines a été de - 3,3±1,0 points dans le groupe vortioxétine 5 mg/jour comparativement au placebo. Le groupe duloxétine a également été supérieur au placebo sur la diminution du score MADRS (- 5,5±1,0 comparativement au placebo) ;
- Dans deux études 315 et 316 réalisées exclusivement aux Etats-Unis, la vortioxétine a été plus efficace que le placebo à la dose de 20 mg mais pas à la dose de 15 mg (étude 315) ou de 10 mg (étude 316).

Dans ces études, les résultats sur le pourcentage de répondeurs étaient également favorables à la vortioxétine (la réponse étant définie comme une diminution d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion sur les échelles de symptômes MADRS ou HAM-D24) avec des pourcentages de réponse compris entre 45 % et 69 %.

Cinq autres études n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre la vortioxétine et le placebo sur la diminution des symptômes dépressifs.
Trois études (303, 304, 317) sur les cinq ont été réalisées exclusivement aux Etats-Unis. Selon le laboratoire, ces résultats pourraient être liés à l'influence des incitations financières à participer aux études aux Etats-Unis sur la sélection des patients et l'adhésion au protocole. Il a en effet été observé :

- un pourcentage élevé (15 %) de patients avec des taux sériques de vortioxétine en dessous du seuil de détection faisant soupçonner une mauvaise observance, ce pourcentage étant de 3 % dans les études réalisées en Europe et de 5 % dans les études réalisées dans les autres pays hors-Etats-Unis ;
- un pourcentage de perdus de vus également plus élevé dans les études réalisées aux Etats-Unis compris entre 3,6 % et 7,5 % en fonction des études alors que le pourcentage de perdu de vue était inférieur à 1,5 % dans les études réalisées hors des Etats-Unis.

Sur les trois études conduites aux Etats-Unis, une seule incluait un bras contrôle actif traité par duloxétine qui a montré l'efficacité de la duloxétine comparativement au placebo sur la diminution des symptômes de dépression.
Dans les deux études incluant des centres en dehors des Etats-Unis (11984A, CCT-02), l'analyse principale (ANCOVA LOCF) était négative mais une différence entre la vortioxétine et le placebo était observée dans les analyses de sensibilité (MMRM, OC). L'étude 11984A incluait un bras contrôle actif traité par duloxétine lui aussi non différent du placebo sur la diminution des symptômes dépressifs.

L'étude 14122A a montré une efficacité de la vortioxétine comparativement au placebo sur le dysfonctionnement cognitif associé à la dépression après 8 semaines (vitesse de traitement de l'information, apprentissage et mémoire).

Tableau 2. Résultats des études versus placebo sur la diminution des symptômes de dépression et le pourcentage de répondeurs

Référence de l'étude	N[#]	Variation du score sur les échelles de dépression			Réponse	
		Variation du score (ET)	Différence versus placebo (ET)	p	% de réponse	p
Etude 11492A : variation du score MADRS à 6 semaines*						
PBO	105	-14,5±1,0			45	
VOR 5 mg	108	-20,4±1,0	-5,9±1,4	< 0,0001	67	< 0,01
VOR 10 mg	100	-20,2±1,0	-5,7±1,4	< 0,0001	68	< 0,01
VLF 225 mg	113	-20,9±1,0	-6,4±1,4	< 0,0001	72	< 0,001
Etude 11984A : variation du score MADRS à 8 semaines*						
PBO	145	-14,8±0,8			47	
VOR 2,5 mg	155	-16,2±0,8	-1,4±1,1	0,22	54	0,20
VOR 5 mg	155	-16,5±0,8	-1,7±1,1	0,13	56	0,14
VOR 10 mg	151	-16,3±0,8	-1,5±1,1	0,19	58	0,06
DUL 60 mg	149	-16,8±0,8	-2,0±1,1	0,07	57	0,07
Etude 305 : variation du score HAM-D24 à 8 semaines[$]						
PBO	139	-11,3±0,7			23	
VOR 1mg	139	-14,8±0,7	-3,5±1,0	< 0,001	48	< 0,001
VOR 5mg	139	-15,4±0,7	-4,1±1,0	< 0,001	45	< 0,001
VOR 10mg	139	-16,2±0,8	-4,9±1,0	< 0,001	50	< 0,001
Etude 13267A : variation du score MADRS à 8 semaines[$]						
PBO	158	-11,7±0,8			32	
VOR 15 mg	149	-17,2±0,8	-5,5±1,1	<0,0001	57	<0,0001
VOR 20 mg	151	-18,8±0,8	-7,1±1,1	<0,0001	62	<0,0001
DUL 60 mg	146	-21,2±0,8	-9,5±1,1	<0,0001	74	<0,0001
Etude CCT-002 : variation du score MADRS à 8 semaines*						
PBO	150	-14,0±0,8			39	
VOR 5 mg	142	-14,6±0,8	-0,6±1,1	0,91	49	0,0866
VOR 10 mg	147	-15,7±0,8	-1,7±1,1	0,30	54	0,0098
VOR 20 mg	149	-15,8±0,8	-1,8±1,1	0,24	51	0,0437
Etude 12541A : variation du score HAM-D24 à 8 semaines*						
PBO	145	-10,3±0,8			35	
VOR 5 mg	155	-13,7±0,7	-3,3±1,0	0,001	53	0,001
DUL 60 mg	148	-15,8±0,8	-5,5±1,0	<0,0001	63	<0,0001
Etude 14122A : variation du score MADRS à 8 semaines (critère secondaire)						
PBO	194	-10,3±0,7			29	
VOR 10 mg	193	-15,0±0,7	- 4,7±0,9	<0,0001	48	0,0002
VOR 20 mg	204	-16,4±0,6	- 6,1±0,9	<0,0001	59	<0,0001
Etude 315 (Etats-Unis) : variation du score MADRS à 8 semaines[$]						
PBO	153	-12,8±0,8			39	
VOR 15 mg	145	-14,3±0,9	-1,5±1,2	0,224	44	0,348
VOR 20 mg	147	-15,6±0,9	-2,8±1,2	0,023	44	0,332
DUL 60 mg	146	-16,9±0,9	-4,1±1,2	< 0,001	55	0,004
Etude 316 (Etats-Unis) : variation du score MADRS à 8 semaines[$]						
PBO	155	-10,8±0,8			28	
VOR 10 mg	154	-13,0±0,8	-2,2±1,2	0,058	34	0,301
VOR 20 mg	148	-14,4±0,8	-3,6±1,2	0,002	39	0,044
Etude 303 (Etats-Unis) : variation du score HAM-D24 à 6 semaines*						
PBO	286	-13,9±0,7			46	
VOR 5 mg	292	-14,6±0,7	-0,7±0,9	0,407	46	0,927
Etude 304 (Etats-Unis) : variation du score HAM-D24 à 8 semaines*						
PBO	149	-10,5±0,8			32	
VOR 2,5 mg	146	-12,0±0,7	-1,5±1,0	0,138	41	0,111
VOR 5 mg	153	-11,1±0,7	-0,6±1,0	0,577	38	0,296
DUL 60 mg	149	-13,5±0,8	-3,0±1,0	0,005	51	0,001
Etude 317 (Etats-Unis) : variation du score MADRS à 8 semaines[$]						

PBO	149	-12,9±1,0			33	
VOR 10 mg	143	-13,7±1,1	-0,8±1,5	0,597	38	0.396
VOR 15 mg	142	-13,4±1,1	-0,5±1,5	0,745	37	0.435

[#] full analysis set ; * analyse ANCOVA, LOCF ; [$] analyse MMRM, OC
VLF : venlafaxine ; DUL : duloxétine ; PBO : placebo

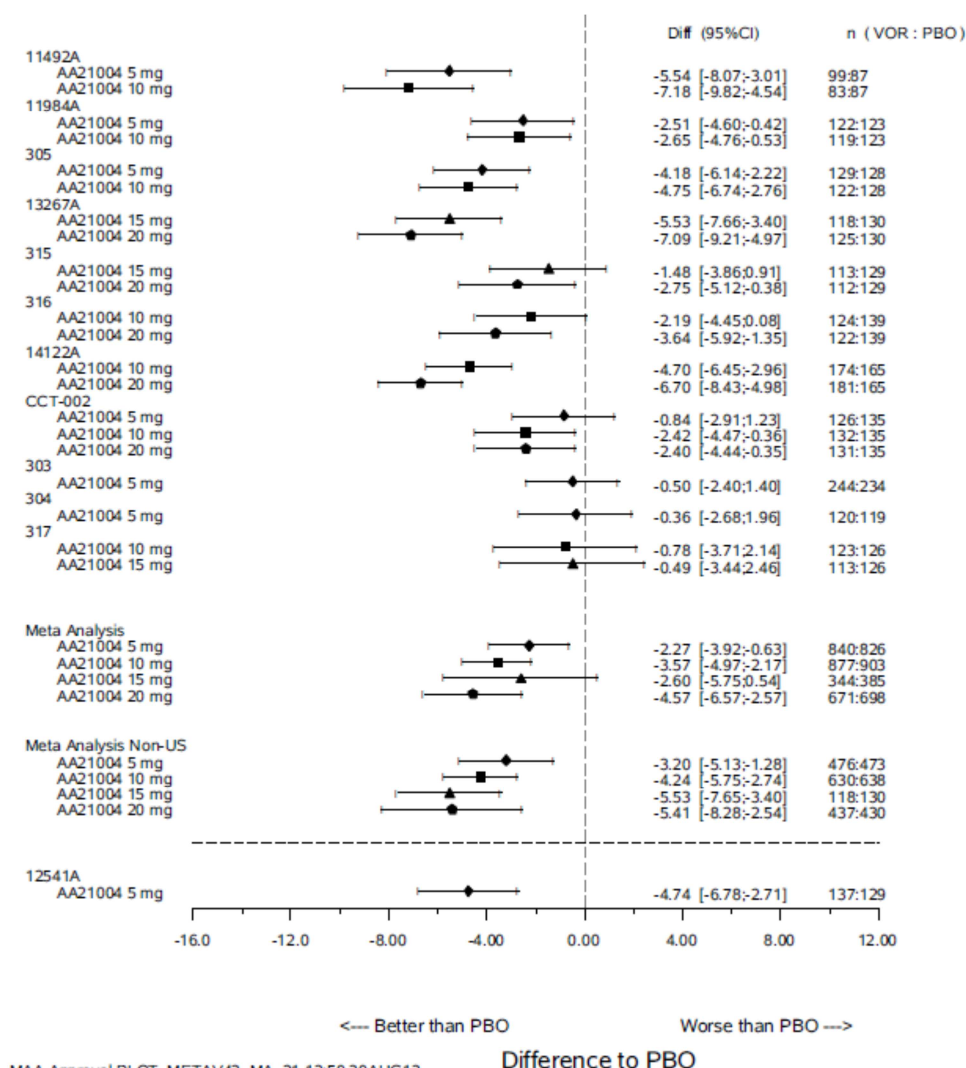
7.1.1.3 Méta-analyse

Une méta-analyse incluant l'ensemble des études à court terme (à l'exclusion de l'étude 12541A réalisée chez le sujet âgé de plus de 65 ans) a été réalisée par le laboratoire afin d'évaluer l'efficacité de la vortioxétine comparativement au placebo sur la diminution du score MADRS à 6/8 semaines.
L'efficacité de la vortioxétine sur la diminution des symptômes de dépression a été observée aux doses de 5, 10 et 20 mg/jour (cf. figure 1). La différence sur l'évolution du score MADRS comparativement au placebo était :

- de - 2,3 points [- 3,9 à - 0,6] pour vortioxétine 5 mg/jour (6 études) ;
- de - 3,6 points [-5,0 à - 2,2] pour vortioxétine 10 mg/jour (7 études) ;
- de - 4,6 points [- 6,6 à - 2,6] pour vortioxétine 20 mg/jour (5 études).

La dose de 15 mg/jour ne s'est pas différenciée du placebo avec une différence de - 2,6 points [- 5,8 à + 0,5] (2 études).

Figure 1 : Evolution du score MADRS à 6/8 semaines de la vortioxétine comparativement au placebo (MMRM)



7.1.2 Etude versus agomélatine

7.1.2.1 Méthodologie

L'étude 14178A est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle de non-infériorité versus agomélatine d'une durée de 12 semaines.

L'objectif était de comparer l'efficacité de la vortioxétine à celle de l'agomélatine après 8 semaines chez des patients atteints d'un EDM ayant une réponse insuffisante à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Les sujets inclus étaient des adultes hospitalisés ou ambulatoires atteints d'un trouble dépressif majeur (DSM IV) :
- ayant un EDM de sévérité modérée à sévère avec un score MADRS ≥ 22 et l'item 1 ≥ 3 ;
- d'une durée < 1 an ;
- traités depuis au moins 6 semaines par un ISRS ou un IRSN.

Les patients avec une dépression résistante (au moins deux traitements antidépresseurs d'une durée ≥ 6 semaines ou définie comme résistante par l'investigateur) étaient exclus.

Les sujets recevaient :
- de la vortioxétine à la dose de 10 mg ou 20 mg/jour : 10 mg/jour pendant 7 jours puis dose flexible entre 10 mg et 20 mg/jour jusqu'à la semaine 4, posologie fixe au-delà ;
- de l'agomélatine à la dose de 25 mg ou 50 mg/jour : 25 mg/jour pendant 15 jours puis dose flexible entre 25 et 50 mg/jour jusqu'à la semaine 4, posologie fixe au-delà.

Le critère de jugement principal était la variation de la sévérité de l'EDM évaluée par l'échelle MADRS entre l'inclusion et après 8 semaines de traitement.

La non-infériorité était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements sur le score MADRS à la semaine 8 était ≤ 2 points.

7.1.2.2 Résultats

Au total, 495 patients ont été randomisés et traités. Il y a eu 21 % d'arrêts prématurés dans le bras vortioxétine et 26 % dans le bras agomélatine. Les principaux motifs d'arrêt étaient la survenue d'effets indésirables (6 % dans le bras vortioxétine, 10 % dans le bras agomélatine) et une réponse clinique insuffisante (4 % dans le bras vortioxétine, 7 % dans le bras agomélatine).

La différence entre la vortioxétine et l'agomélatine sur l'évolution du score MADRS à 8 semaines a été de - 2,16 [IC95% : - 3,51 ; - 0,81] (cf. tableau 3).
La borne supérieure de l'IC étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie, la non-infériorité de la vortioxétine a été démontrée versus l'agomélatine. L'intervalle de confiance à 95 % de la différence excluant le 0 et étant en faveur de la vortioxétine, la supériorité statistique de vortioxétine versus l'agomélatine est également démontrée.

Tableau 3. Résultats sur la diminution des symptômes de dépression

	Score à l'inclusion		Variation du score		Différence par rapport à l'agomélatine		
	N	Moyenne	N	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	IC 95%	p
Analyse FAS, MMRM							
AGO	241	28,66	190	-14,38 (0,51)			
VOR	252	29,08	220	-16,53 (0,48)	-2,16 (0,69)	[-3,51; -0,81]	0,002
Analyse PP, MMRM							
AGO	193	28,79	181	-15,35 (0,52)			
VOR	219	28,84	207	-16,89 (0,48)	-1,54 (0,69)	[-2,90; -0,18]	0,03

AGO : agomélatine

7.1.3 Etude sur la prévention des rechutes

7.1.3.1 Méthodologie

L'étude 11985A est une étude de type « arrêt de traitement » multicentrique, randomisée, en double aveugle de supériorité versus placebo d'une durée de 24 semaines.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la vortioxétine en traitement d'entretien comparativement au placebo chez des patients atteints d'un EDM.

Les sujets inclus étaient des adultes atteints d'un EDM (DSM IV) sévère (score MADRS ≥ 26) d'une durée > 4 semaines et ayant déjà eu précédemment un EDM.

Après une phase en ouvert de 12 semaines au cours de laquelle les patients étaient traités par de la vortioxétine à la dose de 5 ou 10 mg/jour (à dose flexible), les patients en rémission avec un score MADRS ≤ 10 étaient inclus dans une phase randomisée en double-aveugle de 24 à 64 semaines.

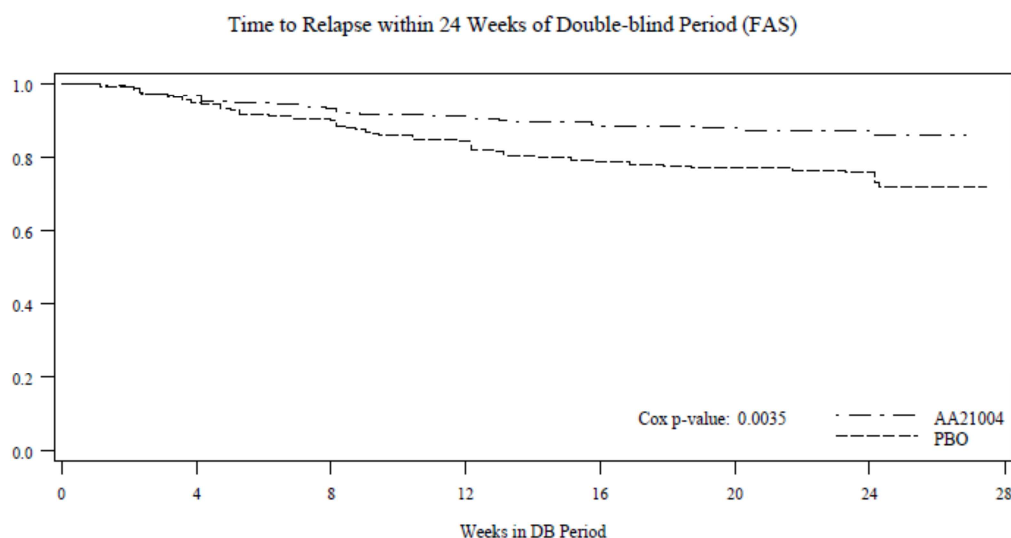
Les patients recevaient soit de la vortioxétine 5 ou 10 mg/jour (dose correspondant à la dernière dose reçue pendant la phase en ouvert) soit un placebo.

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à survenue d'une rechute définie soit par un score MADRS ≥ 22 soit par efficacité insuffisante du traitement selon l'investigateur.

7.1.3.2 Résultats

Au total, 639 patients ont été inclus dans la phase en ouvert. Parmi eux, 400 (63 %) en rémission (score MADRS ≤ 10) à l'issue de la phase en ouvert ont été randomisés dans la phase double aveugle.
Selon la méthode de Kaplan-Meier, les patients traités par la vortioxétine ont présenté une probabilité significativement plus faible de rechute au cours des 24 semaines de la phase double aveugle (13 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (26 %) (hazard ratio [HR] : 2,01 [IC 95 % : 1,26 ; 3,21] ; p = 0,0035 ; cf. figure 2).

Figure 2 : Délai de survenue d'une rechute au cours des 24 premières semaines de traitement en double aveugle, selon Kaplan-Meier. Population ITT.



07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues des études à court terme

7.2.1.1 Etudes versus placebo

Les données des 12 études cliniques à court terme versus placebo ont été groupées correspondant à un total de 3 904 personnes traitées par la vortioxétine.
La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable a été de 64 % dans les groupes vortioxétine et de 58 % dans le groupe placebo.
Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec la vortioxétine ont été les nausées (21 à 31 % versus 8 % dans le groupe placebo et 34 % dans le bras contrôle duloxétine) (cf. tableau 4).
Les autres événements indésirables plus fréquemment rapportés avec la vortioxétine qu'avec le placebo étaient les diarrhées, les vomissements, la constipation et les sensations vertigineuses.

L'incidence des tentatives de suicide a été de 0,10 % [IC95 % : 0,03 % ; 0,26 %] dans le groupe vortioxétine et de 0,05 % [IC95 % : 0,001 % ; 0,28 %] dans le groupe placebo.

Il n'a pas été observé de différence entre la vortioxétine et le placebo sur la survenue d'un allongement du QT (0,3 % versus 0,2 %). L'incidence des événements indésirables rénaux (0,1 %) et hépatiques (0,8%) était faible et similaire à celle du groupe placebo.

L'incidence des dysfonctionnements sexuels a été de 1,6 % dans le groupe vortioxétine versus 0,9 % dans le groupe placebo et 4,5 % dans le groupe duloxétine.

La survenue de symptômes de sevrage a été évaluée dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement dans les études 11492A, 13267A, 315, 316 et 303. Les résultats sur la survenue de symptômes de sevrage ont été contradictoires ne permettant pas de conclure à l'absence de symptômes de sevrage ni à un risque significatif de symptômes de sevrage associé à la vortioxétine. Le RCP autorise l'arrêt de la vortioxétine sans réduction progressive de la dose.

Tableau 4. Evénements indésirables rapportés avec une incidence d'au moins 5 % dans les études versus placebo à court terme

	PBO		VOR 5mg		VOR 10mg		VOR 15mg		VOR 20mg		DUL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nombre de patients	1 968		1 157		1 042		449		812		753	
Patients avec EI	1 140	(57,9)	749	(64,7)	636	(61,0)	309	(68,8)	529	(65,1)	571	(75,8)
Nausées	159	(8,1)	237	(20,5)	235	(22,6)	140	(31,2)	221	(27,2)	257	(34,1)
Céphalées	254	(12,9)	159	(13,7)	132	(12,7)	66	(14,7)	101	(12,4)	97	(12,9)
Diarrhée	108	(5,5)	76	(6,6)	56	(5,4)	42	(9,4)	45	(5,5)	66	(8,8)
Bouche sèche	111	(5,6)	74	(6,4)	57	(5,5)	27	(6,0)	53	(6,5)	125	(16,6)
Sensations vertigineuses	104	(5,3)	64	(5,5)	54	(5,2)	32	(7,1)	51	(6,3)	92	(12,2)
Rhinopharyngite	77	(3,9)	61	(5,3)	42	(4,0)	16	(3,6)	40	(4,9)	12	(1,6)
Constipation	57	(2,9)	39	(3,4)	38	(3,6)	25	(5,6)	36	(4,4)	73	(9,7)
Vomissement	21	(1,1)	31	(2,7)	38	(3,6)	29	(6,5)	36	(4,4)	31	(4,1)
Somnolence	45	(2,3)	38	(3,3)	30	(2,9)	12	(2,7)	27	(3,3)	64	(8,5)
Fatigue	53	(2,7)	36	(3,1)	29	(2,8)	16	(3,6)	21	(2,6)	60	(8,0)
Insomnie	50	(2,5)	36	(3,1)	27	(2,6)	8	(1,8)	22	(2,7)	44	(5,8)
Hyperhidrose	34	(1,7)	27	(2,3)	24	(2,3)	8	(1,8)	6	(0,7)	55	(7,3)
Perte d'appétit	19	(1,0)	24	(2,1)	7	(0,7)	3	(0,7)	13	(1,6)	52	(6,9)

7.2.1.2 Etude versus agomélatine

La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable a été de 55 % dans le groupe vortioxétine et de 53 % dans le groupe agomélatine.
Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les nausées (16 % versus 9 % dans le groupe agomélatine).

7.2.2 Données de tolérance issues des études à long terme

De même que dans les études à court terme, dans l'étude 11985A sur la prévention des rechutes, les événements indésirables les plus fréquents étaient les nausées (26 % pendant la phase initiale en ouvert).
Aucun effet indésirable inattendu n'a été mis en évidence au cours des phases d'extension des études à court terme (1097 patient-année, 908 patients exposés à la vortioxétine au moins 1 an).

7.2.3 Plan de gestion des risques

Risques importants identifiés : aucun

Risques importants potentiels :
- Précipitation de métabolites dans les reins et voies biliaires
- Convulsions / crises convulsives
- Effets sur la reproduction
- Idées suicidaires et comportement suicidaire
- Syndrome sérotoninergique
- Hyponatrémie
- Hémorragie
- Hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né.

07.3 Résumé & discussion

L'efficacité à court terme (6 à 8 semaines) de la vortioxétine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été évaluée au cours de 12 études de supériorité versus placebo.

Dans une méta-analyse ayant inclus l'ensemble des 11 études réalisées chez l'adulte, la vortioxétine aux doses de 5, 10 et 20 mg/jour a été plus efficace que le placebo sur la diminution des symptômes sur le score MADRS. Les différences versus placebo étaient :
- de - 2,3 points [- 3,9 à - 0,6] pour vortioxétine 5 mg/jour (6 études) ;
- de - 3,6 points [-5,0 à - 2,2] pour vortioxétine 10 mg/jour (7 études) ;
- de - 4,6 points [- 6,6 à - 2,6] pour vortioxétine 20 mg/jour (5 études) ;

La dose de 15 mg/jour ne s'est pas différenciée du placebo (2 études dont une étude négative).

Une étude a montré une efficacité de la vortioxétine 5 mg à 8 semaines sur la diminution des symptômes de dépression chez le sujet de 65 ans ou plus.

Les résultats sur le pourcentage de répondeurs étaient également favorables à la vortioxétine avec des pourcentages de réponse compris entre 34 % et 74 %.

Parmi les 12 études versus placebo, cinq études dont trois réalisées exclusivement aux Etats-Unis ont été négatives. La problématique des études négatives concerne l'ensemble des

antidépresseurs récents[6]. Une évolution de la sélection des patients et des conditions de réalisation des études pourraient être à l'origine de cette tendance.

BRINTELLIX a été statistiquement supérieur à l'agomélatine sur la diminution des symptômes sur l'échelle MADRS à 8 semaines (- 2,16 points [IC95% : - 3,51 ; - 0,81]). La différence observée n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

La Commission regrette que la seule comparaison directe disponible soit celle versus agomélatine, l'efficacité de la vortioxétine comparativement aux contrôles actifs des études versus placebo (venlafaxine et duloxétine) n'ayant pas été formellement testée.

A long terme, dans une étude versus placebo « d'arrêt de traitement », les patients traités par BRINTELLIX ont eu une probabilité significativement plus faible de récidive à 24 semaines (13 %) que ceux qui ont reçu le placebo (26 %) (HR : 2,01 [IC 95 % : 1,26 ; 3,21]).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été les nausées. Il n'a pas été observé de différence entre la vortioxétine et le placebo sur la survenue d'un allongement du QT (0,3 % dans les études à court terme) et l'incidence des événements rénaux et hépatiques (< 1%). Une augmentation du risque suicidaire n'a pas été mise en évidence dans le cadre des études cliniques.
Comme pour les autres antidépresseurs, ce risque fait l'objet d'une surveillance renforcée dans le cadre du plan de gestion des risques.

---

[6] Undurrage J et al. Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review. Neuropsychopharmacology 2012 ; 37, 851–64.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères. Le diagnostic d'épisode dépressif majeur doit être établi selon les critères des classifications internationales (DSM-IV, ICD-10). L'appréciation de l'intensité des symptômes est définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

Selon les recommandations de l'ANSM de 2006[7], en cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs » (classe à laquelle appartient la vortioxétine).

De façon générale, parmi ces trois classes de médicaments, les guides de pratiques (ANSM[7], APA[8], CANMAT[9], NICE[10], BAP[11]) ne recommandent pas un antidépresseur plutôt qu'un autre. Les antidépresseurs ayant globalement une efficacité similaire, le choix devrait reposer principalement sur le profil d'effets indésirables, les propriétés pharmacologiques, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO intervient généralement en deuxième ou troisième intention.

Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

BRINTELLIX est une nouvelle alternative dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

---

[7] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

[8] American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010.

[9] Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults J Affect Disorders 2009;117 Suppl :1:S1-2

[10] NICE Clinical Guideline CG113: generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care. Full Guideline. 2011. www.nice.org.uk.

[11] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC. British Association for Psychopharmacology (BAP). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2008 Jun;22:343-96

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

◗ L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

◗ La vortioxétine est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de la vortioxétine est moyen.

◗ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

◗ *Intérêt de santé publique*
Les épisodes dépressifs majeurs représentent un poids majeur en termes de santé publique. L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique. Cependant, au vu des données disponibles, compte-tenu des alternatives thérapeutiques existantes, la vortioxétine n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRINTELLIX est modéré dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte ».

◗ Taux de remboursement proposé : 30 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

BRINTELLIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

09.3 Population cible

La prévalence des épisodes dépressifs majeurs est variable selon les sources et les outils de mesure utilisés.
La prévalence au cours des 12 derniers mois des épisodes dépressifs majeurs a été estimée à 5 % en 2005 dans l'enquête ANADEP[12] et à 7,8 % selon l'enquête Baromètre Santé 2010 de

[12] Chan Chee C. et al. La dépression en France. Saint-Denis : INPES, coll. Études santé, 2009.

l'INPES[13] correspondant à une population comprise entre 2,6 et 4,1 millions de personnes[14]. Il s'agissait principalement d'épisodes d'intensité modérée à sévère (95 % et 96 %, respectivement selon ANADEP et le Baromètre Santé).
Selon le Baromètre Santé de l'INPES, 68 % des personnes ayant eu un épisode dépressif majeur ont eu recours à un professionnel de santé ou ont utilisé des médicaments psychotropes.

La population cible de BRINTELLIX correspondant aux patients relevant d'un antidépresseur pour un épisode dépressif majeur est estimée entre 1,7 et 2,7 millions de personnes.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

◗ Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

[13] Beck F et al. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. Santé Homme 2012;(421):43-5.
[14] Estimation de la population des 15-85 ans au 01/01/2015 : 52 316 119 (www.insee.fr)